

非小細胞肺癌組織における予後因子に関する免疫組織学的検討

著者	相川 広一
号	1373
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/21420

氏 名（本籍）
あい相 かわ川 ひろ広 かず一

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 博 第 1373 号

学位授与年月日
平 成 9 年 3 月 25 日

学位授与の条件
学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻
東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）外科学系専攻

学 位 論 文 題 目
非小細胞肺癌組織における予後因子に関する免疫
組織学的検討

（主 査）
論文審査委員
教授 藤 村 重 文 教授 高 橋 徹
教授 名 倉 宏

論文内容要旨

非小細胞肺癌切除例 112 例に対し、p53 とそれに関連する因子として p53 によって誘導され細胞周期に関与している p21^{Waf1} 蛋白、および p53 の制御に関連すると考えられている MDM-2 蛋白の発現について検討した。また、腫瘍の増大や浸潤、転移に関与する血管新生に関し、血管新生因子である PD-ECGF、VEGF の発現と腫瘍内の微小血管密度 (microvessel density, MVD)、予後との関連性について検討を加えた。

蛋白の発現に関しては各蛋白に対する抗体を一次抗体とした免疫組織化学染色法を用い、血管新生については第Ⅷ因子抗体染色陽性の微小血管数で評価し、最も血管数が多い 3 視野の平均値を単位面積 1 mm² あたりの血管数に換算した値を微小血管密度として用いた。

p53, p21^{Waf1}, MDM-2, 血管新生因子 PD-ECGF, VEGF の 5 種類の蛋白の発現に関して、組織型別では p53 は扁平上皮癌で最も陽性率が高かったが、p53 以外はいずれも組織型による差はなかった。病期別では p53, p21^{Waf1}, PD-ECGF は病期による差は認められなかったが MDM-2, VEGF 蛋白は病期の進行するにつれて陽性率が高まった。

微小血管密度は、病期別では進行群で高値であり、組織型別では腺癌で有意に高いことが認められた。血管新生因子 PD-ECGF, VEGF の蛋白の発現による検討では、PD-ECGF では微小血管密度に差はなかったが、VEGF は陽性群で微小血管密度が高い傾向がみられた。

微小血管密度と予後に関しては、微小血管密度を 80/mm² で 2 群で分けると、Ⅰ + Ⅱ 期では 80/mm² 未満群で再発死亡までの期間が延長する傾向がみられた。

今回の非小細胞肺癌における検討において p53 の発現は病期による発現率の差や、発現の有無による予後の違いも認められず、予後因子とは考えられなかった。また、p53 と p21^{Waf1}, p53 と MDM-2 それぞれの発現に関しては一定の関係が無く、非小細胞肺癌の切除例では直接の関係はないと考えられた。

血管新生に関しては病期の進行とともに VEGF の陽性率が上昇し、VEGF 陽性例で微小血管密度も増加する傾向があった。このことから病期の進行にともなう腫瘍血管新生への VEGF の関与が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は非小細胞肺癌切除例に対し、p53 とそれに関連する因子として p53 によって誘導され細胞周期に関与している p21^{Waf1} 蛋白、および p53 の制御に関連すると考えられている MDM-2 蛋白の発現、また、腫瘍の増大や浸潤、転移に関与する血管新生に関し、血管新生因子である PD-ECGF、VEGF の発現と腫瘍内の微小血管密度 (microvessel density, MVD)、予後との関連性について検討を加えたものである。

原発性非小細胞肺癌切除例 112 例に対し、蛋白の発現を各蛋白に対する一次抗体を用いた免疫組織化学染色法を用い、血管新生については第Ⅷ因子抗体染色陽性の微小血管数を単位面積 1 mm² あたりの血管数に換算し、微小血管密度として用いた。

p53, p21^{Waf1}, MDM-2, 血管新生因子 PD-ECGF, VEGF の 5 種類の蛋白の発現に関して、組織型別では p53 は扁平上皮癌で最も陽性率が高かったが、p53 以外はいずれも組織型による差はなかった。病期別では p53, p21^{Waf1}, PD-ECGF は病期による差は認められなかったが MDM-2, VEGF 蛋白は病期の進行するにつれて陽性率が高まった。

微小血管密度は、病期別では進行群に高値であり、組織型別では腺癌で有意に高いことが認められた。血管新生因子 PD-ECGF, VEGF の蛋白の発現による検討では、PD-ECGF では微小血管密度に差はなかったが、VEGF は陽性群で微小血管密度が高い傾向がみられた。

微小血管密度と予後に関しては、微小血管密度を 80/mm² で 2 群で分けると、Ⅰ + Ⅱ 期では 80/mm² 未満群で再発死亡までの期間が延長する傾向がみられた。

以上のことより、非小細胞肺癌組織における検討では p53 の発現は病期による発現率の差や、発現の有無による予後に違いが認められず、予後因子とは考えられなかった。また、p53 と p21^{Waf1}, p53 と MDM-2, それぞれの二者間の蛋白の発現に関しては一定の関係が無く、非小細胞肺癌組織上では in vitro の報告のようには関連性が示されないことが新しい知見として示された。

血管新生に関しては病期の進行とともに VEGF の陽性率が上昇し、VEGF 陽性例で微小血管密度も増加する傾向があり、病期の進行にともなう腫瘍血管新生への VEGF の関与が示唆された。また、非小細胞肺癌組織における PD-ECGF の発現と微小血管密度との関連についての検討は今まで報告はなく、PD-ECGF は血管新生への関与は少ないことが初めて示された。以上のことは非小細胞肺癌の病期の進展への血管新生因子の関与を知る上で、新しく得られた知見であり、学位論文に値するものと評価される。